

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

RANISAN 75 mg

2. SLOŽENÍ KVALITATIVNÍ I KVANTITATIVNÍ

1 potahovaná tableta obsahuje ranitidini hydrochloridum 84 mg, odpovídající ranitidinum 75,26 mg.

Pomocné látky viz 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahované tablety

Kulaté, bikonvexní, světle růžové potahované tablety (čočkovitý tvar) o průměru 7 mm

4. KLINICKÉ ÚDAJE

5. Terapeutické indikace

Přípravek lze užívat ke krátkodobé a symptomatické léčbě příznaků typu pálení žáhy, žaludečního překyselení a nevolnosti.

Přípravek mohou bez vědomí lékaře užívat dospělí starší 18 let, mladiství od 16 let mohou užívat přípravek pouze na doporučení lékaře.

5.1. Dávkování a způsob podání

Pacient může užívat 1 tabletu při obtížích, v průběhu 24 hodin lze užít 2 tablety. Jedna dávka by měla přinést úlevu asi na 9 hodin. Celková doba léčby bez vědomí lékaře by neměla přesáhnout 5 dní.

V indikacích, při kterých se používá vyšší dávkování je vhodné použít přípravek Ranisan 150 mg.

5.2. Kontraindikace

Přípravek Ranisan nesmí být podáván při přecitlivělosti na ranitidin a pomocné látky a před biotickým vyloučením maligní povahy vředové choroby. Podávání léku během těhotenství a v období laktace – viz bod 4.6.

5.3. Zvláštní upozornění a zvláštní opatření pro použití

Před zahájením léčby musí být vyloučena maligní povaha žaludečního vředu, zvláště u osob středního a vyššího věku s čerstvě vzniklou dyspepsií nebo změnou příznaků oproti minulosti. Symptomatické zlepšení žaludečního vředu po podání přípravku Ranisan malignitu nevylučuje. Biologický poločas ranitidinu se prodlužuje při renální insuficienci úměrně stavu ledvinných funkcí, na 9,6 -18,3 hodiny při anurii.

U pacientů starších 65 let dochází k prodloužení biologického poločasu na 2,4 - 4,0 hodiny.

U pacientů s hepatální insuficiencí dochází ke zvýšení biologické dostupnosti ranitidinu přibližně o 20 % ve srovnání se zdravými dobrovolníky. Tito pacienti mají tedy vyšší plazmatické hladiny ranitidinu.

U pacientů léčených ranitidinem může docházet k falešně negativním výsledkům kožních testů.

Ve vzácných případech může ranitidin vyvolat akutní záchvat porfyrie, vzhledem k tomu se nedoporučuje jeho podávání u pacientů s akutní porfyrií v anamnéze.

Nedoporučuje se přípravek podávat dětem do 16 let, protože dosud nebyla dostatečně ověřena bezpečnost podávání a dávkování u této skupiny.

5.4. Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Ranitidin na rozdíl od cimetidinu prakticky neovlivňuje mikrosomální monooxygenázový systém. Z tohoto důvodu se lékové interakce, které jsou v řadě případů u cimetidinu klinicky velmi významné, po podání ranitidinu obvykle nevyskytují.

Pokud hlavním mechanismem zodpovědným za vznik lékových interakcí u cimetidinu je inhibice cytochromu P-450, pak u ranitidinu je ovlivnění cytochromu P- 450 tak nepatrné, že k lékovým interakcím na tomto podkladě prakticky nedochází. Ranitidin se vylučuje z organismu glomerulární filtrací a tubulární sekrecí a právě tento mechanismus je zodpovědný za některé klinicky významné lékové interakce ranitidinu (s prokainamidem, acetylprokainamidem a triamterem).

Ranitidin je velmi účinným inhibítozem sekrece kyseliny chlorovodíkové. Vstřebávání léčiv charakteru slabých kyselin je závislé na pH žaludečního obsahu a může tedy při jejich současném podání s ranitidinem docházet ke snížení jejich biologické dostupnosti. Při současném podávání anticholinergik nebo nízkých dávek antacid je možné zesílení účinku. Vysoké dávky antacid snižují absorpci ranitidinu.

Ranitidin může, zejména u starších pacientů, zvýšit nebo snížit účinek diazepamu (výsledky studií vzájemné interakce nejsou jednotné).

Podávání ranitidinu s teofylinem může způsobit zvýšení plazmatické hladiny teofylinu, které se může projevit tachykardií, anxiózitou nebo křečemi.

6. Těhotenství a kojení

Ranitidin přechází do mateřského mléka a vytváří v něm koncentrace, které jsou vyšší než koncentrace plazmatické. Po jednorázové perorální dávce 150 mg ranitidinu je poměr koncentrací v mateřském mléce a plazmě 0,6-2,7 (2 h po podání), 1,1-10,2 (4 h po podání) a 2,9-17,1 (8 h po podání). Po opakovaném podání je tento poměr ještě vyšší. Množství ranitidinu, které přijímá kojenec s mateřským mlékem, může dosáhnout 0,4-0,5 mg/kg/d, což představuje až 11,9 % dávky aplikované kojící matce. Není dosud známo, zda tyto dávky mohou u kojenců vést k nežádoucím účinkům. Z výše uvedených důvodů není vhodné podávat ranitidin v průběhu laktace.

Ranitidin prochází placentou a jeho koncentrace ve tkáních plodu odpovídají prakticky koncentracím plazmatickým. Rozsáhlejší zkušenosti s podáváním ranitidinu v graviditě doposud chybějí. Experimentální studie neprokázaly mutagenní, kancerogenní nebo teratogenní vlastnosti ranitidinu. Při podávání ranitidinu v graviditě je nutno zvážit riziko pro plod a lék podávat v odůvodněných případech pouze krátkodobě.

6.1.1. Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Ranisan může i v doporučených dávkách nepříznivě ovlivnit činnost vyžadující zvýšenou pozornost, motorickou koordinaci a rychlé rozhodování (řízení motorových vozidel, obsluha strojů, práce ve výškách apod.).

Tento účinek je zesílen při současném užívání látek tlumících CNS nebo konzumaci alkoholu.

6.1.2. Nežádoucí účinky

Lék je obecně dobře snášen. Nežádoucí účinky se objevují pouze u 3-7 % pacientů. Mohou se vyskytovat bolesti hlavy, závratě, sucho v ústech, nevolnost, nadýmání, zácpa, průjem, nechutenství. Vzácné případy reverzibilní zmatenosti, depresí a halucinací byly pozorovány převážně u těžce nemocných a starších pacientů. Vyskytlo se několik případů reverzibilního ztupeného vidění podobného poruchám akomodace oka. Stejně jako u jiných inhibitorů H₂-receptorů se mohou vzácně objevit křeče, impotence, menstruační poruchy a vypadávání vlasů. Může být zaznamenán zvýšení sérových koncentrací jaterních enzymů a močoviny, eventuálně pokles počtu leukocytů a trombocytů, vzácně byla pozorována hepatitida (hepatocelulární, cholestatická nebo smíšená) se žloutenkou nebo bez ní. Tyto případy byly obvykle reverzibilní. Ojedinele byla uváděna akutní pankreatitida. Byly hlášeny vzácné případy agranulocytosy nebo pancytopenie, někdy s hypoplazií nebo aplazií kostní dřeně. Vyjimečně se vyskytly reakce přecitlivělosti (urtikarie, angioneurotický edém, horečka, bronchospasmus, hypotenze, anafylaktický šok, bolesti na hrudi). Jako při podávání jiných antagonistů H₂ – receptorů byl vzácně pozorován výskyt bradykardií, AV blokad, asystolií. Při léčbě ranitidinem může dojít k reverzibilním změnám ve výsledcích při funkčním vyšetření ledvin. Muskuloskeletární symptomy jako artralgie a myalgie byly uváděny ojedinele. Objevilo se několik zpráv o mastopatiích u mužů, jimž byl podáván ranitidin.

6.1.3. Předávkování

Projevy předávkování ranitidinem dosud nebyly pozorovány.

Léčba je symptomatická, specifické antidotum není známo, ranitidin je možné odstranit oběhu dialýzou.

7. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

7.1. Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: ANTIULCERÓZUM, ANTAGONISTA H₂-RECEPTORŮ

Ranitidin reverzibilně blokuje H₂-receptory v parietálních buňkách žaludeční sliznice, čímž inhibuje bazální i stimulovanou sekreci žaludeční kyseliny.

Plazmatické koncentrace nutné k 50% inhibici histaminem stimulované sekrece kyseliny chlorovodíkové jsou u ranitidinu udávány kolem 165 ng/ml (dosahované plazmatické koncentrace jsou po jednorázové dávce 150 mg ranitidinu 403 až 411 ng/ml, v ustáleném stavu při dávkovém režimu 150 mg každých 12 hodin je to pak 653 ng/ml; tyto koncentrace přetrvávají po dobu nejméně 8 hodin).

Ranitidin snižuje koncentraci vodíkových iontů i celkový objem tekutiny secernované v žaludku. Snižování acidity žaludečního obsahu koresponduje lineárně s dávkou podanou perorálně i parenterálně.

Ranitidin snižuje sekreci pepsinu v závislosti na podané dávce. Ovlivněním acidity žaludečního obsahu zabraňuje přeměně pepsinogenu na aktivní pepsin (při pH vyšším než 4 se k přeměně pepsinogenu na pepsin nedochází)

Ranitidin v závislosti na podané dávce zvyšuje tonus dolního ezofageálního sfinkteru.

Na rozdíl od cimetidinu nemá ranitidin antiandrogenní účinky a je bez vlivu na plazmatické hladiny testosteronu a dihydrotestosteronu. U pacientů a zdravých dobrovolníků neovlivňuje ranitidin plazmatické koncentrace luteinizačního a folikuly stimulujícího hormonu, a to jak při jednorázové aplikaci, tak i při chronickém podávání. V normálních terapeutických dávkách je ranitidin bez vlivu na plazmatické hladiny a vylučování prolaktinu. Chronické podávání nemělo vliv na hladinu TSH, mírně, ale statisticky významně, snižovalo sekreci tyreotropin uvolňujícího hormonu (TRH). Ranitidin neovlivňuje glykémii a plazmatickou hladinu inzulínu ani kortizolu. Ranitidin jen minimálně ovlivňuje jaterní mikrosomální monooxygenázový systém. Je prakticky bez vlivu na cytochrom P-450. Lékové interakce, které vyvolává cimetidin svým inhibičním účinkem právě na cytochrom P-450, nevyvolává ranitidin buď vůbec, nebo jsou z klinického hlediska bezvýznamné.

Ranitidin neovlivňuje ani při dlouhodobé terapii negativně plazmatické lipoproteiny, hladinu cholesterolu a triacylglycerolu.

V normálních terapeutických dávkách, podaných perorálně nebo parenterálně, je ranitidin bez hemodynamických efektů.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Po perorálním podání se ranitidin poměrně rychle vstřebává a maximálních plazmatických hladin dosahuje během 1-3 hodin. Po absorpci dochází při prvním průchodu játry k relativně vysoké hepatální extrakci (first pass effect). Absolutní biologická dostupnost ranitidinu po perorálním podání je udávána mezi 39-87,8 %, obvykle však kolem 50 %. V rozmezí dávek 20-300 mg je závislost mezi podanou dávkou a plazmatickou koncentrací lineární. Podání po jídle nemá ve srovnání s podáním nalačno prakticky žádný vliv na plazmatické koncentrace ranitidinu a jeho farmakokinetické vlastnosti. Po jednorázovém podání perorální dávky 150 mg ranitidinu jsou maximální plazmatické koncentrace 403-411 ng/ml, při opakovaném podávání téže dávky ve 12hodinových intervalech jsou v ustáleném stavu dosahovány koncentrace 653 ng/ml.

Distribuční objem ranitidinu po perorálním i parenterálním podání v ustáleném stavu je

1,16-1,87 l/kg. Ranitidin velmi dobře proniká do tkání a sekretů. Dosahuje vysokých koncentrací v mateřském mléce, proniká též do CNS, kde dosahuje 15-20% plazmatické koncentrace. Vazba ranitidinu na plazmatické bílkoviny je kolem 15 %. Celková clearance je 568-709 ml/min. Hepatální clearance ranitidinu činí přibližně 30 % clearance celkové po parenterálním podání a až 70 % po podání perorálním. Močí se vylučuje v nezměněné formě za 24 hodin přibližně 25-30% perorálně podané dávky a téměř 70 % dávky podané formou pomalé intravenózní injekce. Ranitidin se eliminuje ledvinami glomerulární filtrací a tubulární sekrecí.

Biotransformací ranitidinu vznikají v organismu tři hlavní metabolity. Všechny tyto metabolity jsou farmakologicky neaktivní, mají však vyšší hydrofilii než ranitidin, a proto se vylučují močí. Nebyly zjištěny významnější rozdíly v množství a vzájemném poměru jednotlivých metabolitů při perorálním nebo parenterálním podání. Ranitidin se převážně metabolizuje na ranitidin-N-oxid (3-5 %), ranitidin-S-oxid (1,1-1,7 %) a demethylranitidin (1,7-2,4 %). Biologický poločas ranitidinu u zdravých dobrovolníků je 1,6-2,1 hodiny po parenterálním podání a 2,1-3,1 hodiny po podání perorálním. Biologický poločas se prodlužuje při renální insuficienci úměrně stavu ledvinných funkcí až na 9,6-18,3 hodiny při anurii. U pacientů starších 65 let dochází k mírnému prodloužení biologického poločasu na 2,4-4,0 hodiny. Hepatální insuficience vede ke zvýšení biologické dostupnosti ranitidinu o přibližně 20 % ve srovnání se zdravými dobrovolníky. Pacienti s hepatální insuficiencí mají tedy vyšší plazmatické hladiny. Ranitidin se dobře eliminuje hemodialýzou (přibližně 56 % při jedné proceduře). Základní farmakokinetické parametry ranitidinu uvádí tabulka:

FARMAKOKINETICKÉ PARAMETRY RANITIDINU

maximální koncentrace v krvi

podané množství C_{max} (ng/ml)

40 mg p.o. 140 - 176

80 mg p.o. 186 - 274

100 mg p.o. 210 - 436

150 mg p.o. 403 - 411

50 mg i.v. 390 - 608

čas dosažení C_{max} : $t_{max} = 1-3$ h

biologická dostupnost (p.o.): $F = 39-87,8$ (%)

distribuční objem

$V_{d_{SS}} = 1,16-1,87$ l/kg

vazba na plazmatické bílkoviny: 15%

celková clearance:

$Cl = 568-709$ ml/min

renální clearance: Cl_R

po i.v. podání 390 – 495 ml/min

po p.o. podání 170 – 215 ml/min

biologický poločas: $t_{1/2}$ (hodin)

zdraví dobrovolníci: p.o. 2,1 - 3,1

i.v. 1,6 - 2,1

staří pacienti 2,4 - 4,0

renální insuficience 3,6 - 5,9

anurie 9,6 - 18,3

množství vyloučené močí v nezměněném stavu za 24 hodiny: f_u (%)

p.o.: 25-30%

i.v.: 70%

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti přípravku

Hodnocení akutní toxicity bylo provedeno na myších a potkanech po p.o. podání (žaludeční sondou) a po i.m. podání. Z výsledků vyplývá, že po p.o. podání je LD₅₀ u myších samců

1 058,6 mg/kg (903,5 až 1 289,1), u samic 839,9 mg/kg (778,3 až 963,1), u potkanů samců 2 703,0 mg/kg (2 115,6 až 3 114,4), u samic 1 567,4 mg/kg (1 413,2 až 1 840,7). Po i.m. podání je LD₅₀ u myších samců 596,1 mg/kg (503,0 až 1 139,1), u samic 520,9 mg/kg (476,5 až 563,8), u potkaních samců 2 523,8 mg/kg (2 353,8 až 2 719,4), u samic 2 236,8 mg/kg (2 157,3 až 2 317,3).

Tato LD₅₀ byla stanovena včetně histologické kontroly (negativní nálezy) po exitu zvířat či po usmrcení přežívajících jedinců.

8. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

9. Seznam pomocných látek

Mikrokryсталická celulósa, kukuřičný škrob, kopovidon, povidon 25, magnesium-stearát, hypromelosa 2506/15, hypromelosa 2506/5, makrogol 6000, oxid titaničitý, žlutý oxid železitý, červený oxid železitý, simetikonová emulze.

9.1. Inkompatibility

Nejsou známy.

9.2. Doba použitelnosti

3 roky

9.3. Zvláštní opatření pro uchovávání

V suchu a temnu, při teplotě 15 - 25 °C.

9.4. Druh obalu a velikost balení

PA-Al-PVC/Al blistr, krabička.

Velikost balení: 10 nebo 20 potahovaných tablet

9.5. Návod k použití přípravku, zacházení s ním

K perorálnímu podání.

10. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

PRO.MED.CS Praha a.s.

Praha 4

Česká republika

11. REGISTRAČNÍ ČÍSLO

09/132/01-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

4.4. 2001 / 15.4. 2009

10. DATUM REVIZE TEXTU

15.4. 2009